

Роль нутриентов и пробиотических препаратов в терапии депрессии

Незнанов Н.Г.^{1,2}, Рукавишников Г.В.¹, Касьянов Е.Д.¹, Ганзенко М.А.¹, Леонова Л.В.¹, Жилыева Т.В.³, Мазо Г.Э.¹

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН) имени В.М. Бехтерева
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3*

² *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) имени академика И.П. Павлова
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8*

³ *Приволжский исследовательский медицинский университет (ПИМУ)
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1*

РЕЗЮМЕ

В настоящее время появляется все больше сведений о роли различных экологических факторов (особенностей питания, бактериальной флоры человека и проч.) в формировании депрессии. Воздействие на указанные факторы может быть эффективно не только в лечении депрессивного расстройства, но и его ранней профилактике. Таким образом, более подробное изучение роли экологических факторов в формировании депрессии может способствовать как лучшему пониманию этиопатогенеза данного заболевания, так и оптимизации подходов по борьбе с ним.

Цель обзора: оценить потенциальную роль в формировании депрессии ряда экологических факторов, связанных с нутритивными аспектами и особенностями микрофлоры индивида, а также перспективность стратегии воздействия на данные факторы в лечении и профилактике депрессивного расстройства.

Ключевые слова: депрессия, нутриенты, витамины, пробиотики, микробиом, экологические факторы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Ганзенко М.А., Леонова Л.В., Жилыева Т.В., Мазо Г.Э. Роль нутриентов и пробиотических препаратов в терапии депрессии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 171–179. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-171-179>.

The role of nutrients and probiotics in treatment of depression

Neznanov N.G.^{1,2}, Rukavishnikov G.V.¹, Kasyanov E.D.¹, Ganzenko M.A.¹, Leonova L.V.¹, Zhilyaeva T.V.³, Mazo G.E.¹

¹ *V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology
3, Bekhtereva Str., St. Petersburg, 192019, Russian Federation*

² *I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
6/8, Lva Tolstogo Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation*

✉ *Рукавишников Григорий Викторович, e-mail: grigory_v_r@mail.ru*

³ *Privolzhsky Research Medical University*
10/1, Minina and Pozarskogo Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, a growing amount of data is emerging on the role of various environmental factors (nutrients, gut microbiota, etc.) on formation of depression. The impact on these factors can be effective not only in treatment of major depressive disorder, but also in its early prevention. Therefore, a more detailed study of environmental factors in depression can lead both to a better understanding of the etiology and pathogenesis of the disorder and to optimization of approaches to its treatment. The aim of the review was to assess the potential role of a number of environmental factors associated with nutritional aspects and characteristics of individual microflora, as well as to review the prospects of a strategy for affecting these factors in treatment and prevention of depression.

Key words: depression, nutrients, vitamins, probiotics, microbiome, environmental factors.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V., Kasyanov E.D., Ganzenko M.A., Leonova L.V., Zhilyaeva T.V., Mazo G.E. The role of nutrients and probiotics in treatment of depression. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 123–130. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-123-130>.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия – хроническое психическое заболевание со сложным этиопатогенезом, в формировании которого участвуют как различные биологические, так и средовые, в том числе и экологические факторы. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 264 млн людей по всему миру страдают от депрессивного расстройства, которое сопряжено с высокими показателями инвалидизации [1].

Несмотря на широкую распространенность депрессии, клиническое разнообразие и многочисленные негативные последствия, большинство исследований по ее лечению и профилактике в настоящее время ориентированы на нарушения обмена нейромедиаторов. В результате за последние годы не появилось ни одного препарата с принципиально новым механизмом действия и существенным преимуществом в плане терапевтической эффективности. Известно, что на стандартные подходы к лечению депрессивных расстройств не реагирует около одной трети пациентов [2].

Однако поиску и коррекции новых потенциальных факторов риска депрессии не уделяется должного внимания, хотя появляется все больше сведений о роли различных экологических факторов (особенностей питания, бактериальной флоры человека и проч.) в формировании данного заболевания [3]. Изменения в различных нутриентах, биологически активных веществах, микрофлоре индивида способны влиять на синтез нейромедиаторов, ряд метаболических путей и активно участвовать в регу-

ляции настроения [4, 5]. В связи с этим воздействие на указанные факторы может быть эффективно не только в лечении депрессивного расстройства, но и его ранней профилактике. Таким образом, более подробное изучение роли экологических факторов в формировании депрессии может способствовать как лучшему пониманию этиопатогенеза данного заболевания, так и оптимизации подходов по борьбе с ним.

Цель обзора: оценить потенциальную роль в формировании депрессии ряда экологических факторов, связанных с нутритивными аспектами и особенностями микрофлоры индивида, а также перспективность стратегии воздействия на данные факторы в лечении и профилактике данного заболевания.
Обоснование аугментации антидепрессивной терапии нутриентами

Нутритивные факторы, микробиота и психические функции индивида (включая регуляцию настроения) находятся в комплексной, тесной взаимосвязи друг с другом. Биологически активные вещества и нутриенты перерабатываются микрофлорой кишечника и способны влиять на регуляцию гормональных, нейротрансмиттерных и сигнальных путей как желудочно-кишечного тракта, так и центральной нервной системы (ЦНС) [4]. В литературе представлены сведения о том, что нездоровое по содержанию нутриентов питание значительно повышало риск развития депрессии [2]. Наиболее подробные сведения в научной литературе по данным вопросам представлены о витаминах (фолиевая кислота, витамин D) и полиненасыщенных жирных кислотах.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОЛАТОВ В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

Фолаты (витамин В9) являются собирательным термином для класса соединений, принадлежащих к группе водорастворимых витаминов [5]. Данный класс соединений играет важную роль в процессах одноуглеродного обмена, включая пути биосинтеза ключевых amino- и нуклеиновых кислот. Недостаточность фолатов сопряжена с развитием ряда сердечно-сосудистых, неврологических нарушений, заболеваний крови и репродуктивной системы. Недостаток потребления фолатов часто регистрируется в популяциях, где снижено потребление зеленых овощей и свежих фруктов. Другими пищевыми продуктами, богатыми фолатами, являются бобовые, злаки, яйца, печень.

Прием фолатов с пищей строго ассоциирован с уровнем гомоцистеина крови, а при наличии гипергомоцистеинемии дополнительный прием фолатов корригирует это состояние, что подтверждено рядом исследований [6]. В исследованиях пациентов с сердечно-сосудистой патологией и высоким уровнем гомоцистеина было показано, что лечение фолиевой кислотой достоверно снижало уровень гомоцистеина, в то время как назначение В6 и В12 не оказывало аналогичного эффекта [7]. Кроме того, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и низким уровнем фолатов увеличивается риск формирования депрессии [8].

В исследованиях по лечению депрессии использовалось несколько различных форм фолатов. Так 5-MTHF – 5-метилтетрагидрофолат (метафоллин, метилфолат) – является биологически активной формой фолатов. Данная форма наиболее приближена к натуральной пищевой форме фолатов, которая легко проникает в ЦНС (в отличие от синтетической фолиевой кислоты), не требует предварительной трансформации в печени с помощью фермента дигидрофолатредуктазы, сразу встраивается в цикл обмена фолатов. Кроме того, ее дальнейший биохимический обмен (в частности, поставка метильных групп в цикл гомоцистеин–метионин) не зависит от генетического полиморфизма MTHFR677C>T [5]. В связи с вышеуказанным в большинстве работ по влиянию фолатов на настроение изучался именно 5-MTHF.

Синтетическая фолиевая кислота гораздо более широко изучена в акушерских исследованиях, а ее химическая стабильность позволяет использовать именно эту форму фолатов в качестве фортификации пищи в нескольких странах (США, Канада, Бразилия, Австралия). В связи с этим по данной форме накоплено огромное количество наблюдательных

сведений [5–7]. Было отмечено, что фортификация пищи фолатами приводит к снижению частоты симптомов депрессии в популяции, причем у мужчин это опосредовано повышением уровня фолатов плазмы, а у женщин повышение данного уровня не отмечается [5].

В отношении депрессии была изучена эффективность применения нескольких разных форм фолатов, в разных дозах и у разных категорий пациентов. При этом исследования с дополнением антидепрессивной терапии фолатами являются более многочисленными и строгими по дизайну в отличие от исследований автономной терапии фолатами. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в группе женщин, получавших антидепрессант флуоксетин (20 мг) вместе с фолиевой кислотой (500 мкг/сут), было 94% респондеров, в то время как в группе, принимавших флуоксетин с плацебо, респондеров был только 61% ($p < 0,005$). У мужчин в этом исследовании разница по эффективности в группах была менее значимой, при этом было отмечено и менее значимое, чем у женщин, снижение уровня гомоцистеина. Это, по мнению авторов исследования, свидетельствует о необходимости применения больших доз фолатов у мужчин. При этом для подбора оптимальных доз фолатов требуются дальнейшие исследования назначения фолатов в сочетании с другими антидепрессантами [6].

В другом исследовании с таким же дизайном ($n = 27$), где доза фолиевой кислоты составляла 10 мг/сут в группе пациентов, получавших фолаты с флуоксетином (20 мг), после 6 нед лечения средняя оценка по шкале депрессии Гамильтона (HDRS) была значительно ниже, чем в группе плацебо с флуоксетином [7]. L-метилфолат также продемонстрировал положительный эффект в качестве адьювантной терапии в дополнение к традиционным антидепрессантам [6]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании стандартная психотропная терапия пациентов с депрессией и шизофренией успешно дополнялась метилфолатом (15 мг) в течение 6 мес. При этом значительно ускорялось клиническое и социальное выздоровление по сравнению с плацебо, причем с течением времени различия с плацебо увеличивались ($n = 123$) [5].

G.I. Papakostas и соавт. (2014) показали в клиническом исследовании, что L-метилфолат (15 мг/сут) в дополнение к терапии у пациентов ($n = 75$), изначально резистентных к антидепрессантам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), способствовал преодолению терапевтической резистентности. В связи с этим авторы заключают, что L-метилфолат в дозе 15 мг/сут может

рассматриваться как эффективное, безопасное, относительно хорошо переносимое средство для преодоления частичного респонса или отсутствия респонса при использовании СИОЗС у пациентов с депрессивным расстройством [9]. В продленной 12-месячной открытой фазе данного исследования также были получены положительные результаты ($n = 68$) об устойчивой ремиссии у пациентов, получавших 15 мг/сут L-метилфолата [9].

Другая биологически активная форма фолатов – фолиевая кислота (лейковорин, в отличие от фолиевой кислоты, не требует преобразования в печени ферментом дигидрофолатредуктазой) при дополнительном назначении пациентам с депрессивным расстройством, резистентным к СИОЗС, продемонстрировала себя как слабо эффективное средство (уровень фолатов у пациентов в этом исследовании изначально был в норме) [2].

На основе систематического обзора и метаанализов (трех рандомизированных контролируемых) были сделаны выводы о том, что фолаты могут играть потенциальную роль в качестве дополнения к основной терапии депрессии и не могут использоваться в качестве самостоятельной терапии [5, 6]. При этом имеются предположения, что дополнение антидепрессивной терапии фолатами может быть полезно для пациентов с депрессией вне зависимости от их исходного фолатного статуса, а также вне зависимости от наличия (отсутствия) ответа на терапию антидепрессантами [2]. М. Fava и соавт. на основании обзоров литературы делают вывод, что фолаты эффективны и безопасны у некоторых пациентов с депрессивным расстройством, но необходимо больше информации о дозировании и популяциях больных, наиболее подходящих для фолатной терапии [6].

Ряд исследователей обращает внимание, что необходимы дальнейшие исследования, причем они должны быть долговременными (от 6 мес до 1 года), так как эффект назначения фолатов медленный и накапливается в течение нескольких месяцев. Малые дозы в течение длительного времени более предпочтительны по сравнению с большими дозами кратковременно или даже долговременно [6]. Большие дозы фолатов могут быть опасны для нервной системы в плане антагонизма с витамином В12 и формированием его дефицита, а также в плане провокации судорог. Кроме того, было показано, что фолиевая кислота в дозе более 5 мг/сут может вызывать возбуждение, гиперактивность, бессонницу, а в случае предрасположенности провоцировать гипоманиакальные состояния [5–7]. При этом есть сведения, что неметаболизированная фолиевая кислота (при

назначении ее в дозах, превышающих потребности) может ингибировать дальнейший обмен фолатов, что приведет к усугублению нарушений одноуглеродного метаболизма [5–7].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИТАМИНА D В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

Другим важным витамином, вызывающим значительный интерес в вопросах риска развития депрессии и ее терапии, является витамин D. Он поступает из пищи в форме витамина D2 (овощи, грибы) и витамина D3 (мясо, рыба, яйца) [10]. Несмотря на это, очень немногие продукты являются богатыми источниками витамина D. Наиболее высокое содержание витамина D характерно для продуктов животного происхождения и представлено в форме витамина D3 в жирной рыбе, яичных желтках, мясе, печени и почках. Другим важным экологическим фактором синтеза витамина D организмом является достаточное ультрафиолетовое облучение кожных покровов.

Если роль витамина D в гомеостазе кальция и поддержании костного метаболизма изучена достаточно хорошо, то его влияние на структуры ЦНС до сих пор вызывает много вопросов. Рецепторы к витамину D достаточно широко представлены в структурах мозга, которые отвечают за формирование аффективных нарушений, что дает основания предполагать его участие в механизмах формирования депрессии [11–13]. Другим важным аспектом было выявление частого снижения уровня витамина D в случаях сезонного аффективного расстройства с депрессивными эпизодами в зимний период [13]. Однако в последующих рандомизированных контролируемых исследованиях не получено однозначных сведений как о закономерном снижении витамина D при депрессии, так и его эффективности в терапии депрессивного расстройства.

В иранском исследовании использование витамина D (витамин D3 *per os* в дозе 50 тыс. МЕ каждые 2 нед) в течение 8 нед у 76 пациенток с послеродовой депрессией и сниженными показателями 25[ОН]D (менее 75 нмоль/л) вело к улучшению депрессивной симптоматики и нормализации уровня витамина в крови [14]. Оценка эффективности терапии проводилась в трех подгруппах: витамин D в сочетании с препаратами кальция; витамин D в сочетании с плацебо вместо препаратов кальция; группа исключительно с плацебо. Для оценки выраженности депрессии использовалась Эдинбургская шкала депрессии (EDDS). Снижение выраженности депрессии было отмечено для обеих подгрупп, где применялся витамин D вне зависимости от аугментации препаратами кальция. В то же время масштабное исследование ис-

пользования витамина D3 (400 МЕ/сут) и карбоната кальция (1 000 мг/сут) среди 36 282 женщин в постменопаузальном периоде не выявило значимого снижения риска развития депрессии на фоне терапии [15].

Метаанализ U. Gowda и соавт. не выявил положительной динамики симптомов депрессии при использовании витамина D как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антидепрессантами и другими препаратами [16].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ КЛАССА ОМЕГА-3 В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

В течение продолжительного времени полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) изучались преимущественно в контексте их применения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, однако растет число данных и об их роли в регуляции настроения [17]. Выделяют четыре класса ПНЖК: $\omega 3$, $\omega 6$, $\omega 7$ и $\omega 9$ (такое деление на классы основано на химическом строении – положении первой двойной связи по отношению к углероду концевой метильной группы) [17]. Наиболее важными для организма являются $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК [17].

Основным представителем полиненасыщенных жирных кислот класса $\omega 6$ является арахидоновая кислота [17]. Она поступает в организм с пищей (растительными маслами, наибольшее количество содержится в льняном масле) и частично синтезируется организмом, что обеспечивает ее постоянное присутствие в организме человека [17]. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – поступают в организм только с пищей, основным их источником являются жирные сорта морских рыб [11, 17].

В настоящее время изучаются потенциальные механизмы, которые могли определять антидепрессивную активность $\omega 3$ -ПНЖК. В последнее десятилетие результаты многих экспериментальных исследований свидетельствуют в пользу того, что $\omega 3$ -ПНЖК оказывает значимое влияние на воспаление, экспрессию апоптозных генов, оксидативный стресс, нейротрофические функции и нейротрансмиттерные системы [18]. Наиболее значимую роль в противовоспалительной активности $\omega 3$ -ПНЖК имеет ЭПК. Клинические исследования показывают, что применение ЭПК в сравнении с плацебо и ДГК более эффективно в группе пациентов, имеющих биохимические маркеры воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка [18].

В разных исследованиях использовались жирные кислоты как в качестве монотерапии, так и в каче-

стве дополнения к стандартной антидепрессивной терапии. Применялись разные дозы (от 1 до 6 г/сут) и разная длительность лечения (от нескольких недель до месяцев). Изучались разные источники жирных кислот: как чистые эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты в комбинации или изолированное их применение, так и рыбий жир, и жирные кислоты, полученные из семян растений. При этом диетическая информация не анализировалась в ходе проведения большинства исследований [11, 17].

Результаты исследований эффективности $\omega 3$ -ПНЖК дали неоднозначные выводы. На раннем этапе изучения этой проблемы были получены весьма обнадеживающие результаты. Положительный эффект был зарегистрирован как при использовании монотерапии $\omega 3$ -ПНЖК, так и при использовании их в качестве средств аугментации действия антидепрессантов [19]. Кроме того, было отмечено, что при применении $\omega 3$ -ПНЖК значительно снижается риск рецидива депрессии [20]. Вместе с тем эти исследования были проведены на малочисленных когортах без учета соотношения доз ЭПК и ДГК. В дальнейшем было показано, что терапевтическая эффективность выявляется при использовании препаратов, содержащих высокие дозы ЭПК и низкие дозы ДПК (соотношение 2–4 : 1 и более), в то время как обратная комбинация (высокие дозы ДГК и низкие дозы ЭПК) не является терапевтически эффективной при депрессии [20]. Этот результат был подтвержден проведенным метаанализом, который показал, что препараты $\omega 3$ -ПНЖК, содержащие не менее 60% ЭПК, эффективны при терапии депрессии и могут быть полезны для терапии коморбидных соматических расстройств [21].

Проведены исследования применения препаратов, содержащих только ЭПК. Применение монотерапии ЭПК в дозе 1 г/сут в течение 8 нед у пациентов с депрессивным расстройством не дал существенной редукции депрессивной симптоматики, оцениваемой по шкале депрессии Гамильтона [19]. Вместе с тем использование больших доз препарата (1,2–4 г/сут) было существенно эффективнее [19]. Однако в этом исследовании ЭПК применялось совместно с антидепрессантом. Применение ДГК изолировано в дозе 2 г/сут в течение 6 нед не оказало значимого влияния на депрессивную симптоматику [19].

Сегодня на основании проведенных метаобзоров можно предположить, что ПНЖК могут рассматриваться как эффективное средство для аугментации антидепрессантов, при этом должны использоваться препараты, содержащие ЭПК и ДГК, так как эти соединения, вероятнее всего, имеют синергический эффект по влиянию на депрессивную симптоматику.

Отдельного интереса заслуживает влияние ПНЖК на липидный спектр, широко задействованный у пациентов с депрессией при развитии метаболического синдрома, который может формироваться в процессе антидепрессивной терапии и быть связан с нарушениями пищевого поведения, большим употреблением высококалорийной пищи, содержащей большое количество животных жиров [11].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИ- И ПРОБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

Изучение микробиота-модифицирующих терапевтических подходов связано с получением как экспериментальных, так и клинических данных о роли оси «микробиота – кишечник – мозг» в развитии депрессии [22, 23]. Эта ось опосредуется двунаправленной связью между мозгом и микробиотой, которая, как было показано, модулирует иммунную и эндокринные функции [24, 25]. Состав микробиоты связан с возрастом, экологическими факторами и особенностями питания [22, 25].

В исследованиях микробиомов истощающие микробиоту эффекты антибиотиков используются для изучения влияния уменьшения микробного разнообразия на поведение [25]. Недавние исследования начинают выявлять связи между частым воздействием антибиотиков, особенно в период развития организма, и многими серьезными заболеваниями, включая аутоиммунные и психические [26]. Тем не менее при использовании антибиотиков в экспериментальных исследованиях выделяют ряд проблем. Антибиотики обычно воздействуют на организм и его микробиом (или пересаженную микробиоту) тремя способами: истощение резидентной микробиоты, последующее обогащение устойчивой к антибиотикам микробиоты и воздействие на соответствующие ткани хозяина [27]. Влияние антибиотиков на ткани хозяина особенно важно при изучении центральной нервной системы и поведения, так как некоторые антибиотики сами могут быть нейропротективными или нейротоксичными [28]. Это может рассматриваться как ограничения при поведенческих исследованиях с использованием антибиотиков для изменения состава микробиома.

Миноциклин – антибиотик тетрациклинового ряда, в научной литературе широко обсуждается плейотропная активность данного препарата, включающая противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптотический, антиглутаматергический и моноаминергический эффекты [29]. В связи с этим интерес к использованию миноциклина существенно расширился, и его рассматривают как потенциального кандидата для терапии аффективных расстройств –

биполярных и униполярных. В настоящее время проводятся клинические исследования использования миноциклина в качестве монотерапии [29].

Пробиотики широко изучались в непсихиатрических популяциях и были связаны с улучшением состояния желудочно-кишечного тракта, уменьшением воспаления и временными улучшениями когнитивных способностей [30]. Заболевания нервной системы уже сегодня рассматриваются совершенно новой сферой применения пробиотиков [26].

На данный момент в центре рынка пробиотиков находятся лактобациллы и бифидобактерии, которые широко применяются для коррекции и профилактики различных патологических состояний (бактериальный вагиноз, синдром раздраженного кишечника, диареи, ожирения, аллергических заболеваний, мочекаменной болезни).

Пробиотики, способные влиять на выраженность психических нарушений, в настоящее время рассматриваются как психобиотики [31]. Первое исследование для оценки терапевтической эффективности пребиотиков или пробиотиков при депрессии проведено более 10 лет назад, но примерно половина всех существующих исследований опубликована только за последние 2 года, что отражает быстро растущий интерес к этой области [32]. Большая часть гипотез, связанных с потенциальным терапевтическим эффектом психобиотиков на аффективную сферу, основана на экспериментальных моделях на животных, поведенческих тестах и нейрофизиологических показателях после проведения курсов пробиотиков и пребиотиков [32], а также при изменении уровня гормонов стресса, моноаминов, ГАМК-рецепторов в мозге [32, 33].

И хотя на исследования пробиотиков при психических заболеваниях возлагают определенные надежды, сообщения об их эффективности в качестве аугментирующих препаратов весьма противоречивы [33]. Многочисленные исследования изучали влияние пробиотиков на настроение как у здоровых людей, так и у пациентов с диагнозом депрессии. Недавние метаанализы данных, по большей части, подтверждают положительное влияние некоторых пробиотиков на настроение [33]. На основании полученных результатов высказано предположение, что пробиотики влияют на настроение только у пациентов с депрессией и не оказывают антидепрессивный эффект у здоровых. Кроме того, антидепрессантные эффекты пробиотиков, с большой вероятностью, ограничены молодыми взрослыми и не проявляются у лиц старше 65 лет [32].

Изучение перспектив использования пробиотиков у пациентов с депрессией имеет ряд ограниче-

ний. В первую очередь, это связано с разными дозами и длительностью приема препаратов, что затрудняет сопоставимость исследований. Аналогичную проблему представляет использование в исследованиях различных видов и штаммов бактерий. Пробиотики, которые, вероятно, обладают антидепрессивным эффектом, преимущественно относятся к родам *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, в этих родах есть много различных видов и штаммов, и их свойства не подлежат обобщению [34]. Например, *Lactobacillus rhamnosus* (штамм JB-1) не влиял на настроение или уровень тревоги у здоровых мужчин, в то время как *Lactobacillus casei* (штамм Shirota) продемонстрировал способность улучшать настроение у здоровых добровольцев с низкими исходными показателями настроения [35].

Пробиотические бактерии могут оказывать воздействие на организм через различные механизмы, которые могут быть специфичными для штамма (например, молочнокислые бактерии) или широко распространенными среди разнообразных штаммов, включая нормализацию нарушенной микробиоты, ингибирование потенциальных патогенов, продукцию полезных метаболитов или ферментов, и иммуномодуляция [32, 34]. Вместе с тем результаты клинических исследований не убедительны. Существует очень ограниченное количество доказательств эффективности пробиотических или пребиотических вмешательств по изменению микробного состава при психических заболеваниях [36]. И наоборот, пробиотики приводили к изменениям микробного состава, но без влияния на аффективные симптомы [37].

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные методы лечения депрессии рассматривают как препараты первого выбора антидепрессанты [11]. Несмотря на расширения рынка этих препаратов, появление антидепрессантов нового поколения, включая препараты с мультирецепторной активностью, большого прогресса в эффективности не наблюдается, только у 50% пациентов удается достичь стойких ремиссий [11]. Побочные эффекты антидепрессантов существенно влияют на терапевтический процесс и снижают приверженность к терапии [11]. Сегодня аугментация (усиление активности антидепрессантов при использовании лекарственных препаратов, не относящихся к группе тимоаналептиков) – основное направление, которое широко изучается и используется для терапевтически резистентных депрессивных состояний [11]. В основном с этой целью применяются психотропные препараты (антипсихотики, соли лития, антикон-

вульсанты) и гормональные препараты. Вместе с тем использование такого подхода увеличивает количество побочных эффектов за счет как побочных эффектов дополнительных лекарственных средств, так и за счет лекарственного взаимодействия.

Несмотря на различные механизмы функционирования различных биологически активных соединений, нутриентов и их взаимодействия с микрофлорой в организме, в большинстве случаев ключевым остается вопрос: целесообразно ли применение данных соединений у всех пациентов или только у тех, у кого изначально имеется их дефицит? Потенциальными ограничениями в терапевтическом использовании данных соединений указываются трудности в определении дефицита того или иного нутриента в различных популяциях [2, 3]. Как правило, у населения развитых стран изменения в подобных показателях далеко не всегда носят клинически выраженный характер, что затрудняет и их диагностику, и определение их связи с депрессией. При этом в отношении пробиотиков отмечается, что индивиды с различной генетической предрасположенностью и вариabельными контактами с микроорганизмами могут различно реагировать на идентичные препараты [4].

Необходимость дальнейших рандомизированных исследований для выяснения эффективности, в которых будет учтена разница эффекта в подгруппах с учетом пола, наличия (отсутствия) дефицита и других факторов указывается для фолатов [5, 6], витамина D [10, 12, 14], жирных кислот [17, 19]. Для всех этих соединений изучение подходов к терапии проводится на широкой популяции пациентов с депрессивным расстройством. Поэтому результативность может быть сомнительна не ввиду недостаточного эффекта, а в связи с феноменологической и биологической гетерогенностью выборок и отсутствием четко выделенных критериев контроля (лабораторных показателей) при их использовании.

Еще одним перспективным направлением в контексте данной стратегии представляется изучение не только отдельных изолированных нутриентов, но и комплексов диетических паттернов в целом [38]. Подобный подход может помочь установить роль взаимовлияния различных нутритивных компонентов на развитие депрессии, а также их взаимодействие в контексте ряда особенностей организма (например, состава кишечной микрофлоры). Более того, модификация всей диеты в целом может оказаться более эффективной и физиологической методикой профилактики депрессивного расстройства, чем коррекция отдельных нутриентов.

Таким образом, уже в настоящее время использование нутриентов и пробиотиков можно рассматри-

вать как изменение парадигмы в лечении терапевтически резистентной депрессии. При этом важным является выбор конкретного препарата для аугментации на основе проведения лабораторного скрининга, что дает возможность применения персонализированного подхода в терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Ionescu D., Papakostas G. Experimental medication treatment approaches for depression. *Transl. Psychiatry*. 2017; 7 (3): e1068. DOI: 10.1038/tp.2017.33.
- Sparling T.M., Henschke N., Nesbitt R.C., Gabrysch S. The Role of Diet and Nutritional Supplementation in Perinatal Depression: a Systematic Review. *Matern. Child Nutr.* 2017; 13 (1): 10.1111/mcn.12235. DOI: 10.1111/mcn.12235.
- Huang R., Wang K., Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016; 8 (8): pii: E483. DOI: 10.3390/nu808048331.
- Naderi N., House, J.D. Recent Developments in Folate Nutrition. *Adv. Food Nutr. Res.* 2018; 83: 195–213. DOI: 10.1016/bs.afnr.2017.12.006
- Fava M., Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J. Clin. Psychiatry*. 2009; 70 (5): 12–17. DOI: 10.4088/JCP.8157su1c.03.
- Resler G., Lavie R., Campos J. et al. Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes. *Neuroimmunomodulation*. 2008; 15 (3): 145–152. DOI: 10.1159/000151527.
- Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Нарушения одноуглеродного обмена при терапевтически резистентных депрессиях: два семейных клинических случая. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2019; 2: 43–43. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10064.
- Papakostas G.I., Shelton R.C., Zajecka J.M., et al. Effect of adjunctive-methylfolate 15 mg among inadequate responders to SSRIs in depressed patients who were stratified by biomarker levels and genotype. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2014; 75 (8): 855–863. DOI: 10.4088/jcp.13m08947.
- Wilson L.R., Tripkovic L., Hart K.H., Lanham-New S.A. Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D2 or vitamin D3 in future fortification strategies. *Proc. Nutr. Soc.* 2017; 76 (3): 392–399. DOI: 10.1017/S0029665117000349
- Депрессия и риск развития соматических заболеваний: руководство для врачей; под ред. Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитова. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2018: 248.
- Дорофейков В.В., Петрова Н.Н., Задорожная М.С. Диагностическое и прогностическое значение определения витамина D(OH) в сыворотке крови при депрессии. *Медицинский алфавит*. 2018; 2 (17): 47–52.
- Li G., Mbuagbaw L., Samaan Z., Zhang S., Adachi J.D., Papaioannou A., Thabane L. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review protocol. *Syst. Rev.* 2013;2: 64. DOI: 10.1186/2046-4053-2-64.
- Amini S., Amani R., Jafarirad S., Cheraghian B., Sayyah M., Hemmati A.A. The effect of vitamin D and calcium supplementation on inflammatory biomarkers, estradiol levels and severity of symptoms in women with postpartum depression: a randomized double-blind clinical trial. *Nutr. Neurosci.* 2020; Online ahead of print: 1–11. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1707396.
- Bertone-Johnson E.R., Powers S.I., Spangler L. et al. Vitamin D supplementation and depression in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 176 (1): 1–13. DOI: 10.1093/aje/kwr482.
- Gowda U., Mutowo M.P., Smith B.J., Wluka A.E., Renzaho A.M. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015; 31 (3): 421–429. DOI: 10.1016/j.nut.2014.06.017.
- Васьковский В.Е., Горбач Т.А., Есипов А.В., Светашев В.И., Яцкова М.А. Препараты омега-3 жирных кислот и их применение в медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010; 40 (2): 15–19.
- Rapaport M.H., Nierenberg A.A., Schettler P.J. et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol. Psychiatry*. 2016; 21 (1): 71–79. DOI: 10.1038/mp.2015.22.
- Peet M., Horrobin D.F. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002; 59 (10): 913–919. DOI: 10.1001/archpsyc.59.10.913.
- Ginty A.T., Conklin S.M. Short-term supplementation of acute long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may alter depression status and decrease symptomology among young adults with depression: A preliminary randomized and placebo controlled trial. *Psychiatry Res.* 2015; 229 (1-2): 485–489. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.05.072.
- Sublette M.E., Ellis S.P., Geant A.L., Mann J.J. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J. Clin. Psychiatry*. 2011; 72 (12): 1577–1584. DOI: 10.4088/JCP.10m06634.
- Кострюкова Е.С., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. и др. Обонятельная дисфункция и изменение микробиоты как ранние немоторные проявления болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 66–74. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-66-74.
- Cussotto S., Sandhu K.V., Dinan T.G., Cryan J.F. The neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: A behavioural perspective. *Front. Neuroendocrinol.* 2018; 51: 80–101. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.04.002.
- Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28 (2): 203–209.
- Ferrer M., Méndez-García C., Rojo D., Barbas C., Moya A. Antibiotic use and microbiome function. *Biochem. Pharmacol.* 2017; 134: 114–126. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.007.

26. Blaser M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016; 352 (6285): 544–545. DOI: 10.1126/science.aad9358.
27. Morgun A., Dzutsev A., Dong X., et al. Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. *Gut*. 2015; 64 (11): 1732–1743. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308820.
28. Champagne-Jorgensen K., Kunze W.A., Forsythe P., Bienenstock J., McVey Neufeld K.A. Antibiotics and the nervous system: More than just the microbes? *Brain Behav. Immun.* 2019; 77: 7–15. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.12.014.
29. Savitz J., Preskorn S., Teague T.K., Drevets D., Yates W., Drevets W. Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 x 2 clinical trial. *BMJ Open*. 2012; 2 (1): e000643. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000643.
30. Khalesi S., Bellissimo N., Vandelanotte C., Williams S., Stanley D., Irwin C. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019; 73 (1): 24–37. DOI: 10.1038/s41430-018-0135-9.
31. Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol. Psychiatry*. 2013; 74 (10): 720–726. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
32. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019; 102: 13–23. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023.
33. Ng Q.X., Peters C., Ho C.Y.X., Lim D.Y., Yeo W.S. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J. Affect. Disord.* 2018; 228: 13–19. DOI: 10.1016/j.jad.2017.11.063.
34. Butler M.I., Mörkl S., Sandhu K.V., Cryan J.F., Dinan T.G. The gut microbiome and mental health: what should we tell our patients? *Can. J. Psychiatry*. 2019; 64 (11): 747–760. DOI: 10.1177/0706743719874168.
35. Kelly J.R., Allen A.P., Temko A. et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav. Immun.* 2017; 61: 50–59. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.11.018.
36. Okubo R., Koga M., Katsumata N. et al. Effect of bifidobacterium breve A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: A proof-of-concept study. *J. Affect. Disord.* 2019; 245: 377–385. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.011.
37. Flowers S.A., Baxter N.T., Ward K.M. et al. Effects of atypical antipsychotic treatment and resistant starch supplementation on gut microbiome composition in a cohort of patients with bipolar disorder or schizophrenia. *Pharmacotherapy*. 2019; 39 (2): 161–170. DOI: 10.1002/phar.2214.
38. Sanchez-Villegas A., Martínez-González M.A. Diet, a new target to prevent depression? *BMC Med.* 2013; 11: 3. DOI: 10.1186/1741-7015-11-3.

Вклад авторов

Незnanов Н.Г., Мазо Г.Э. – разработка концепции обзора, финальная редакция, утверждение финального варианта рукописи. Рукавишников Г.В. – сбор материала обзора, написание текста, финальная редакция. Касьянов Е.Д. – сбор материала, написание текста. Ганзенко М.А. – сбор материала и написание раздела «Использование витамина D в терапии депрессии». Леонова Л.В. – сбор материала и написание раздела «Использование анти- и пробиотиков в терапии депрессии». Жилиева Т.В. – сбор материала и написание раздела «Использование фолатов в терапии депрессии».

Сведения об авторах

Незnanов Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, директор НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; зав. каф. психиатрии и наркологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-5618-4206.

Рукавишников Григорий Викторович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-5282-2036.

Касьянов Евгений Дмитриевич, мл. науч. сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-4658-2195.

Ганзенко Мария Аркадьевна, мл. науч. сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург.

Леонова Любовь Вячеславовна, ординатор, мл. науч. сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург.

Жилиева Татьяна Владимировна, д-р мед. наук, доцент, кафедра психиатрии, ПИМУ, г. Нижний Новгород. ORCID 0000-0001-6155-1007.

Мазо Галина Элевна, д-р мед. наук, руководитель отделения трансляционной психиатрии, зам. директора по инновационно-му развитию, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-7036-5927.

✉ Рукавишников Григорий Викторович, e-mail: grigory_v_r@mail.ru

Поступила в редакцию 16.04.2020

Подписана в печать 28.12.2020